CA 19-9™

Antigène carbohydrate 19-9

Elecsys® 1010/2010/MODULAR ANALYTICS E170

Français - 2001-05 - 187214001 05 07

1 11776193 **100 tests**

Avertissement
Le taux de CA 19-9 dans un échantillon de patient peut être plus ou moins élevé selon le test pratiqué. Le compte-rendu du laboratoire doit donc toujours préciser la méthode de dosage du CA 19-9 utilisée. Les taux de CA 19-9 d'un patient obtenus à partir de différentes méthodes ne peuvent être comparés, ceci pouvant conduire à des erreurs d'interprétation médicale. En cas de changement de méthode au cours du suivi thérapeutique, les taux de CA 19-9 doivent être confirmés pendant une période transitoire en effectuant des dosages en parallèle par les deux méthodes.

Domaine d'utilisation
Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* du CA 19-9 dans le sérum et le plasma humains.
Ce test par électrochimiluminescence "ECLIA" est adapté aux dosages immunologiques sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

Tous les appareils ne sont pas disponibles dans tous les pays

Généralités*
Le CA 19-9 est détecté par l'utilisation de l'anticorps monoclonal 1116-NS-19-9. Celui-ci se fixe sur les déterminants antigéniques du glycolipide de poids moléculaire de 10 000 D. Cette mucine correspond à un haptène des déterminants du groupe sanguin Lewis a. Elle entre dans la composition de nombreuses cellules du tissu muqueux.[1,2]
3 à 7% de la population est de groupe sanguin Lewis (a–b–) et ne peut pas exprimer la mucine avec le déterminant antigénique CA 19-9. Il convient de tenir compte de ce point au moment d'interpréter les analyses.[2]
La mucine est présente dans l'épithélium foetal de l'estomac, de l'intestin et du pancréas. Chez l'adulte, on la trouve en très faible quantité dans les tissus du foie, des poumons et du pancréas.[3,9]
De par sa bonne sensibilité (70-87%), le test CA 19-9 est une utile au diagnostic différentiel et au suivi évolutif des patients atteints d'un cancer du pancréas.[4,8,10]
Il n'existe aucune corrélation entre les taux de CA 19-9 et la masse tumorale. Cependant, un taux sérique de CA 19-9 supérieur à 10 000 U/ml témoigne généralement de la présence de métastases.[9]
La dosage du CA 19-9 n'est pas un outil de diagnostic précoce du cancer du pancréas.[5,6,7]
Dans le cas d'un cancer hépatobiliaire, la sensibilité du dosage du CA 19-9 se situe entre 50% et 75%. Pour le cancer de l'estomac, il est recommandé de doser conjointement le CA 72-4 et l'ACE. Pour un cancer colorectal, le dosage de l'ACE est suffisant. La détermination du taux de CA 19-9 peut néanmoins s'avérer utile dans les rares cas de cancers non ACE sécrétants.[9]
L'excrétion de la mucine étant exclusivement réalisée par le foie, on peut observer une nette élévation du CA 19-9 en cas de cholestase bénigne. On note également des élévations du taux de CA 19-9 lors de nombreuses maladies bénignes ou inflammatoires du tractus gastro-intestinal, foie compris, et en cas de mucoviscidose.[8,9,10]

Principe*
Méthode "Sandwich". Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.
- 1ère incubation : Une prise d'essai de 10 µl est mise en présence de l'anticorps monoclonal anti-CA 19-9 spécifique marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti-CA 19-9 spécifique marqué au ruthénium**. Il se forme un "sandwich".
- 2e incubation : Les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell.
  Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

** $Ru(bpy)_3^{2+}$: Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)

Réactifs - Contenu du coffret et concentrations
Coffret CA 19-9 Elecsys, Réf. 11776193, 100 tests
M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent) :
microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml, capacité de liaison : 470 ng de biotine/mg de microparticules ; conservateur.
R1 Anticorps anti-CA 19-9~biotine, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon gris) :
anticorps anti-CA 19-9 monoclonal (de souris) marqué à la biotine 3 mg/l ; tampon phosphate 100 mmol/l, pH 6,5; conservateur.
R2 Anticorps anti-CA 19-9~$Ru(bpy)_3^{2+}$, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon noir) :
anticorps anti-CA 19-9 monoclonal (de souris) marqué au ruthénium 4 mg/l ; tampon phosphate 100 mmol/l, pH 6,5 ; conservateur.

Précautions d'emploi et mises en garde
Pour diagnostic *in vitro*.
Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire.
L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Préparation des réactifs*
Les réactifs contenus du coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément. Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur les codes barres des flacons réactifs et sont saisies automatiquement.

Conservation et stabilité*
Ranger le coffret CA 19-9 Elecsys entre 2 et 8°C **en position verticale**, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.
Stabilité :
Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée
Après ouverture, entre 2 et 8°C : huit semaines
Sur E170 : six semaines
Sur Elecsys 2010 : huit semaines
Sur Elecsys 1010 : quatre semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil à 20-25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

Prélèvement et préparation des échantillons*
Seuls les échantillons suivants ont été testés :
Sérum recueilli sur tube de prélèvement standard.
Plasma recueilli sur héparinate d'ammonium, de lithium, de sodium, EDTA tripotassique.
Ne pas utiliser de plasma recueilli sur citrate de sodium.
(Critère d'acceptabilité : recouvrement 90–110% de la valeur du sérum ou pente 0,9–1,1 + coefficient de corrélation >0,95 + ordonnée à l'origine <± 2 x limite de détection analytique.)
Stabilité : trente jours entre 2 et 8°C, trois mois à –20°C.[11]
Pour la stabilité du sérum recueilli sur tube à gel séparateur, se conformer aux indications données par le fabricant des tubes.
Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.
Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur.
Ne pas utiliser d'échantillons ou solutions de contrôle stabilisés par de l'azide.
S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles se situe à 20–25°C.
En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les deux heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

CA 19-9 Elecsys - Réactifs et matériel nécessaires*
Contenu du coffret
Réf. 11776193, Coffret CA 19-9 Elecsys pour 100 tests :
- M Microparticules tapissées de streptavidine
- R1 Anticorps anti-CA 19-9~biotine
- R2 Anticorps anti-CA 19-9~$Ru(bpy)_3^{2+}$

Réactifs et matériel auxiliaires nécessaires
- Réf. 11776215, CA 19-9 CalSet Elecsys pour 4 x 1ml
- Réf. 11776452, PreciControl Tumor Marker Elecsys :
  PreciControl Tumor Marker 1 pour 2 x 3 ml et PreciControl Tumor Marker pour 2 x 3 ml
- Réf. 11732277, Diluent Universal Elecsys, 2 x 18 ml, milieu de dilution de l'échantillon
- Equipement habituel de laboratoire
- Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170

Matériel auxiliaire pour Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :
- Réf. 11662988, ProCell Elecsys, 6 x 380 ml, tampon système
- Réf. 11662970, CleanCell Elecsys, 6 x 380 ml, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 11930346, SysWash Elecsys, 1 x 500 ml, additif à la solution de lavage
- Réf. 11933159, Adaptateur pour SysClean
- Réf. 11706829, Assay Cup Elecsys 1010, 12 x 32 cuvettes réactionnelles ou
  Réf. 11706802, Assay Cup Elecsys 2010, 60 x 60 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706799, Assay Tip Elecsys 2010, 30 x 120 embouts de pipette

Matériel auxiliaire pour MODULAR ANALYTICS E170:
- Réf. 12135019, ProCell M, 1 x 2 l, tampon système
- Réf. 12135027, CleanCell M, 1 x 2 l, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 03023141, PC/CC-Cups, 50 godets pour la thermorégulation de ProCell M et de CleanCell M
- Réf. 03005712, Probewash M, 12 x 70 ml, solution de lavage pour la fin de la série et pour le rinçage en cas de changement de réactif
- Réf. 12102137, AssayCups/AssayTips Combimagazin M, 48 blocs de 84 tubes à essai/embouts de pipettes, sacs pour déchets
- Réf. 03023150, WasteLiner (sacs pour déchets)
- Réf. 03027651, SysClean Adapte r M, adaptateur M pour SysClean

Pour les trois appareils:
- Réf. 11298500, SysClean Elecsys, 5 x 100 ml, solution de lavage du système

Mode opératoire*
Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé et vérifier que les réactifs, les solutions auxiliaires et les consommables nécessaires à la réalisation du test sont disponibles en quantité suffisante.
L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées sur l'étiquette code barres doivent être saisies. Si, exception-nellement, le code barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.
E170/Elecsys 2010 : porter les réactifs réfrigérés à env. 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactifs de l'appareil thermostaté à 20°C. Eviter la formation de mousse. L'analyseur **gère** le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons.
Elecsys 1010 : porter les réactifs réfrigérés à env. 20–25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'appareil (température ambiante 20–25°C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer** et les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.

Calibration*
Le test CA 19-9 Elecsys a été calibré par rapport au test Enzymun-Test CA 19-9.[12]
Le code barres du flacon réactif contient toutes les informations spécifiques de la calibration du lot, la courbe de référence y est mémorisée. Le réajustement de la courbe pour l'appareil utilisé est effectué à l'aide des 2 solutions CA 19-9 CalSet.
Fréquence de calibration : Effectuer une calibration par lot en utilisant un réactif frais (ayant été enregistré au maximum 24 heures par l'appareil).

CA 19-9™

Antigène carbohydrate 19-9

Elecsys® 1010/2010/MODULAR ANALYTICS E170

Français

Une nouvelle calibration est recommandée pour :
E170/Elecsys 2010 :
- après un mois (28 jours) pour un même lot de réactifs
- après sept jours pour un même flacon de réactif resté sur l'appareil

Elecsys 1010 :
- à chaque nouveau coffret
- après sept jours à une température ambiante de 20–25°C
- après trois jours à une température ambiante de 25–32°C

E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :
- quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats des sérums de contrôle se situent en dehors des limites de confiance.

Validation de la calibration : Le logiciel de l'appareil vérifie la validité de la courbe et affiche les anomalies.

Contrôle de qualité*
Utiliser PreciControl Tumor Marker 1 Elecsys et PreciControl Tumor Marker 2 Elecsys, ou d'autres sérums de contrôle appropriés.
Il est recommandé de doser les sérums de contrôle 1 et 2 en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. Cette fréquence peut varier selon les exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance.
Chaque laboratoire établira la procédure à suivre si les résultats sont situés en dehors des limites de confiance définies par le fournisseur.

Expression des résultats*
E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010 calculent automatiquement le taux de CA 19-9 de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés en U/ml ou en kU/l.

Limites d'utilisation - Interférences*[12]
La bilirubine (< 660 mg/l ou 66 mg/dl), l'hémolyse (Hb < 2,2 g/dl), la lipémie (Intralipid <15 g/l ou 1500 mg/dl), la biotine (< 100 ng/ml) n'influencent pas le résultat (critère d'acceptabilité : taux de récupération ± 10% par rapport à la valeur initiale).
Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.[12]
Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à 1500 U/ml.
Il n'a pas été observé d'effet crochet pour des concentrations < 500 000 U/ml.
L'influence de 27 médicaments fréquemment administrés a été recherchée *in vitro* : aucune interférence n'a pu être constatée.
Comme pour tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, on peut obtenir des résultats erronés avec des sérums de patients ayant reçu des anticorps monoclonaux de souris dans un but thérapeutique ou de diagnostic. Ce risque est toutefois minimisé dans le test CA 19-9 Elecsys. Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-streptavidine et anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.
Pour le diagnostic, les résultats du test CA 19-9 Elecsys doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats des autres examens.

Domaine de mesure*[12]
0,600–1000 U/ml (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence).
Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 0,600 U/ml et les taux situés au-dessus du domaine de mesure de la manière suivante : >1 000 U/ml ou > 10 000 U/ml pour les échantillons dilués (1/10).

Dilution des échantillons
Les échantillons présentant une concentration > 1000 U/ml peuvent être dilués au 1/10 dans le Diluent Universal, manuellement ou automatiquement sur l'appareil. La concentration obtenue avec l'échantillon dilué doit être > 50 U/ml. Les analyseurs E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010 gèrent la dilution et le calcul du résultat. Si la dilution est effectuée manuellement, multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

Domaines de référence*
Dans 381 échantillons de sujets sains (n = 187) et de donneurs de sang (n = 194), on a obtenu les taux de CA 19-9 suivants :
27 U/ml (95^{e} percentile)
34 U/ml (97,5^{e} percentile)
39 U/ml (99^{e} percentile)
Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs de référence et établir ses propres valeurs selon la population examinée.

Performances analytiques*[12]
Précision
Les résultats indiqués ci-dessous ont été obtenus avec des analyseurs Elecsys. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.
La précision a été déterminée à l'aide de pools de sérums humains et des sérums de contrôle, chaque échantillon a été analysé 6 fois par jour pendant 10 jours (n = 60) selon un protocole modifié (EP5-A) du N.C.C.L.S. (National Committee for Clinical Laboratory Standards); précision intra-série sur E170 : n = 21.

Elecsys 1010/2010		Précision intra-série		Précision inter-série	
Echantillon	$\bar{x}$ U/ml	s U/ml	CV %	s U/ml	CV %
Sérum humain 1	11,1	0,40	3,6	0,45	4,1
Sérum humain 2	46,6	1,52	3,3	1,75	3,8
Sérum humain 3	185,4	5,31	2,9	5,42	2,9
PreciControl TM 1	19,2	0,85	4,4	0,93	4,8
PreciControl TM 2	60,6	1,75	2,9	2,28	3,8

E170	Précision intra-série			Précision inter-série		
Echantillon	$\bar{x}$ U/ml	s U/ml	CV %	$\bar{x}$ U/ml	s U/ml	CV %
Sérum humain 1	5,20	0,10	1,9	5,57	0,45	8,0
Sérum humain 2	30,2	0,47	1,6	30,6	0,72	2,3
Sérum humain 3	379	9,27	2,5	371	10,0	2,7
PreciControl TM 1	21,1	0,34	1,6	21,4	0,56	2,6
PreciControl TM 2	76,6	0,89	1,2	76,3	1,42	1,9

Sensibilité (limite de détection analytique)
< 0,60 U/ml
La limite de détection correspond au taux le plus faible de CA 19-9 mesurable qui puisse être différencié de zéro. Elle représente la concentration du standard le plus faible de la courbe de référence + 2s (calibrateur de référence, standard 1 + 2s, précision intra-série n = 21).

Spécificité analytique
Le dosage du marqueur tumoral CA 19-9 Elecsys est basé sur l'anticorps monoclonal 1116-NS-19-9, disponible uniquement auprès de Fujirebio Diagnostics, ses titulaires de licence et ses représentants. Les caractéristiques de la méthode utilisant cet anticorps ne sont pas applicables aux méthodes faisant appel à d'autres anticorps.

Comparaison de méthodes
Une comparaison entre le test CA 19-9 Elecsys (y) et le test Enzymun-Test CA 19-9 (x) a permis d'établir les corrélations suivantes (U/ml):
Nombre d'échantillons analysés: 78

Passing/Bablok[13-15]	Régression linéaire
y = 0,87 + 0,99x	y = 2,68 + 0,99x
r = 0,944	r = 0,944
s(md68) = 4,46	Sy.x = 11,9

Les concentrations en CA 19-9 des échantillons étaient situées entre env. 4,5 et 216 U/ml.

Bibliographie

1 Koprowski H, Steplewski, Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fulner P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Somat Cell Genet 1979;5:957–972.
2 Hansson GC, Zoph D. Biosynthesis of the cancer associated *sialyl-lea* antigen. J Biol Chem 1985;260:9388–9392.
3 Herlyn, M. et al. Monoclonal antibody detection of a circulating tumor-associated antigen. Presence of antigen in sera of patients with colorectal, gastric and pancreatic carcinoma. J Clin Immunol 1982;2:135–140.
4 Ritts RE Jr, Del Villano BC, Go VLV, Herbermann RB, Klug TL, Zurawski VR Jr. Initial clinical evaluation of an immunoradiomeric assay for CA 19-9 using the NCI serum bank. Int J Cancer 1984;33:339–345.
5 Steinberg WM et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. Gastro-enterology 1986;90:343-349.
6 Fritsche HA Jr, Gelder. Serum tumor markers for pancreatic carcinoma. Immunol-Ser 1990;53:289–296.
7 Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor associated antigen. Am J Gastroenterol 1990;85(4):350–355.
8 Farini R, et al. CA 19-9 in the differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. Eur J Cancer Clin Oncol 1985;21:429–432.
9 Stieber P, Fateh-Moghadam A. Sensible Use of Tumormarkers. Boehringer Mannheim, Réf. 1536869, (version allemande, réf. 1320947). ISBN 3-926725-07-9 angl./allem. Juergen Hartmann Verlag Marloffstein-Rathsberg (1993)
10 Safi F, Roscher R, Beger HG. The clinical relevance of the tumor marker CA 19-9 in the diagnosing and monitoring of pancreatic carcinoma. Bull Cancer Paris 1990;77(1):83–91.
11 Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B.List of Analytes Preanalytical Variables. Brochure dans: Samples: From the Patient to the Laboratory. GIT-Verlag, Darmstadt 1996;8. ISBN 3-928865-22-6:10–11.
12 Documentation de Roche
13 Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. J Clin Chem Clin Biochem 1983;21:709–720.
14 Passing H, Bablok W. Comparison of Several Regression Procedures for Method Comparison Studies and Determination of Sample Sizes. J Clin Chem Clin Biochem 1984;22:431–445.
15 Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783–790.

* Pour de plus amples informations, se référer au manuel d'utilisation des analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010, au dossier Information-produit CA 19-9 Elecsys ainsi qu'aux notices d'utilisation CA 19-9 CalSet, PreciControl Tumor Marker et Diluent Universal.

= Modifications importantes. Les modifications concernant les données contenues dans le code barres doivent être entrées manuellement.

© 2001 Roche Diagnostics

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

CE

2001-05

1872141001 06 07